

• 论 著 •

血清 BDNF、NSE、PCT 和 CRP 在小儿热性惊厥中的表达及意义*

林 莉^{1,2}, 戴园园^{1△}

1. 徐州医科大学附属医院儿科, 江苏徐州 221006; 2. 徐州市肿瘤医院儿科, 江苏徐州 221005

摘要:目的 研究血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)4 项指标水平在小儿热性惊厥中的表达及意义。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 9 月在徐州市肿瘤医院儿科(下称该院)就诊患有热性惊厥的患儿 155 例作为热性惊厥组,按照患儿的抽搐频率、持续时间与精神状态将其分为轻度热性惊厥组($n=77$)和重度热性惊厥组($n=78$)。同时,选取该院同期 77 例无惊厥的上呼吸道感染患儿作为对照组。对比 3 组的 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标的评分差异,选用 Logistic 回归分析影响患有热性惊厥儿童的独立危险因素。最后,再建立受试者工作特征(ROC)曲线分析 BDNF、NSE、PCT、CRP 各项及 4 项指标联合检测热性惊厥发生的价值。**结果** 轻度热性惊厥组和重度热性惊厥组的 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度热性惊厥组的 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标水平均高于轻度热性惊厥组,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过单因素分析,发现 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 的差异具有统计学意义($P<0.05$)。通过多因素分析,发现 BDNF、NSE、PCT、CRP 4 项水平是影响小儿热性惊厥的独立危险因素($P<0.05$)。4 项联合检测灵敏度最高。通过 ROC 曲线分析,4 项联合检测曲线下面积值最高。**结论** BDNF、NSE、PCT 及 CRP 项指标在患有热性惊厥的儿童患者体内明显升高,4 项指标联合检测能更有效地对疾病的发生进行评估。

关键词: 脑源性神经营养因子; 神经元特异性烯醇化酶; 降钙素原; C 反应蛋白; 热性惊厥; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.007

中图分类号:R720.597;R446.11

文章编号:1673-4130(2024)09-1059-04

文献标志码:A

Expression and significance of serum BDNF, NSE, PCT and CRP
in children with febrile convulsion*

LIN Li^{1,2}, DAI Yuanyuan^{1△}

1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China; 2. Department of Pediatrics, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221005, China

Abstract: Objective To investigate the changes and expression of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neuron-specific enolase (NSE), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in children with febrile convulsion and their significance. **Methods** A total of 155 patients with febrile convulsion admitted to the Department of Pediatrics of Xuzhou Cancer Hospital from January 2019 to September 2022 were selected as the febrile convulsion group and the children were divided into mild febrile convulsion group ($n=77$) and severe febrile convulsion group ($n=78$) according to their convulsions frequency, duation time of and mental state. At the same time, 77 children with upper respiratory tract infection without convulsions in the same period were selected as the control group. Score differences of BDNF, NSE, PCT and CRP in the three groups were compared, and Logistics regression was used to analyze independent risk factors affecting children with febrile convulsion. Then, receiver operating characteristic (ROC) curve was established to analyze the value of BDNF, NSE, PCT, CRP and combined detection of four indexes in predicting the occurrence of febrile convulsion. **Results** The levels of BDNF, NSE, PCT and CRP in mild febrile convulsion group and severe febrile convulsion group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of BDNF, NSE, PCT and CRP in severe febrile convulsion group were higher than those in mild febrile convulsion group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). By univariate analysis, the differences on BDNF, NSE, PCT and CRP were statistically significant ($P<0.05$). Through multivariate analysis, BDNF, NSE, PCT and CRP levels were independent risk factors for children with febrile

* 基金项目:徐州市科技项目(KC19170)。

作者简介:林莉,女,副主任医师,主要从事儿内科方面的研究。△ 通信作者, E-mail:18052268100@qq.com。

convulsion ($P<0.05$). In terms of sensitivity, the combined detection of four indexes showed the highest sensitivity. Through ROC curve analysis, the area under the curve of the combined detection of four indexes was the highest. **Conclusion** BDNF, NSE, PCT and CRP levels are significantly increased in children with febrile convulsions, and the combined detection of four indexes is more effective in evaluating the occurrence of disease.

Key words: brain-derived neurotrophic factor; neuron-specific enolase; procalcitonin; C-reactive protein; febrile convulsion; children

热性惊厥是一种在儿童时期发病率较高的疾病,它可以对脑组织造成损伤,发作时可能出现肌肉抽搐、眼球上翻或者意识丢失等情况^[1-2]。近年来,该病症在我国逐年升高,而热性惊厥分为两种类型,一是单纯型热性惊厥,二是复杂型热性惊厥,正常机体可通过缓冲来进行自我调节而达到酸碱平衡,但存在相对重症的患病机体却不行。该病症表现形式为发作性,目前还无法确认该病的发病机制。脑源性神经生长因子(BDNF)对中枢神经的各项活动都起到重要作用,可能与热性惊厥存在一些关联^[3]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)作为神经元损伤指标存在于神经组织和神经内分泌组织中,可以用来检验热性惊厥。血清降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)有助于热性惊厥感染的诊断^[4-5]。本研究拟分析 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标在检测小儿热性惊厥中的表达和意义,并探讨其临床价值。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 9 月在徐州市肿瘤医院儿科(下称本院)就诊患有热性惊厥的患儿 155 例作为热性惊厥组,另将该组患儿按照抽搐频率、持续时间与精神状态将其分为轻度热性惊厥组与重度热性惊厥组,其中轻度热性惊厥组有 77 例,男 38 例,女 39 例,平均年龄(4.11±1.13)岁;重度热性惊厥组 78 例,男 40 例,女 38 例,平均年龄(4.25±1.09)岁。另选本院同期收治的 77 例无惊厥的上呼吸道感染患儿作为对照组,其中,男 39 例,女 38 例,平均年龄(4.19±1.21)岁。所有患儿平均年龄不超过 6 岁。3 组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准 纳入标准:符合《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 版)》^[6]所述的相关患者诊断标准,轻度热性惊厥组诊断标准:(1)体温大于 38℃且发热小于 24 h;(2)带有全身抽搐或意识丧失,但很快就能清醒,或只持续数分钟。重度热性惊厥组诊断标准:(1)在轻度热性惊厥组诊断标准成立条件下还需满足 24 h 内不止 1 次惊厥或持续时间超过 15 min;(2)年龄不超过 6 周岁;(3)继往无惊厥病史。排除标准:(1)存在精神病史;(2)存在代谢性疾病史;(3)细菌感染所致的发热;(4)因外部情况引发惊厥;(5)存在中枢神经系统性疾病。本研究已经过本院医学伦理委员会讨论通过患儿家属均已签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 轻度热性惊厥组与重度热性惊厥组均在发生热性惊厥 24 h 内采集患儿静脉血 3 mL,对照组在上呼吸道感染发生后 24 h 内采集静脉血 3 mL。待血液静置后,放入离心机中,以 5 000 r/min 转速离心 10 min,取上清液,放入冰箱冷冻柜中冷冻保存。使用酶联免疫组化法便可对已收集的血清中的 BDNF 和 NSE 指标进行检测,BDNF 试剂盒和 NSE 试剂盒均自武汉博士德生物工程有限公司,通过 Time-Resolved Amplified Cryptate Emission 技术对血清中 PCT 进行检测,通过免疫比浊法对血清中 CRP 进行检查。

1.3.2 研究方法 将收集到的 3 组患儿数据的临床资料,包括年龄、性别、热性惊厥家族史、BDNF、NSE、PCT 及 CRP 水平进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用例数或百分率表示,组间行 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。多组间比较采用 F 检验,采用 Logistic 回归分析影响小儿热性惊厥的独立危险因素,BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标预测热性惊厥发生的价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 BDNF、NSE、PCT 以及 CRP 水平比较 3 组间 BDNF、NSE、PCT 以及 CRP 4 项指标数值以重度热性惊厥组最高,对照组最低,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度热性惊厥组与重度热性惊厥组 4 项指标均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度热性惊厥组 4 项指标高于轻度热性惊厥组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 影响热性惊厥发生的单因素分析 单因素分析显示,对于不同性别指标与小儿热性惊厥发生无关($P>0.05$),但年龄、热性惊厥家族史、BDNF、NSE、PCT 及 CRP 指标数值与小儿热性惊厥发生有关。其中,年龄、热性惊厥家族史在两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标在两组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响小儿热性惊厥的多因素分析 多因素分析显示,年龄、热性惊厥家族史、血清 BDNF、NSE、PCT 以及 CRP 6 项指标水平是小儿热性惊厥发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 BDNF、NSE、PCT、CRP 及 4 项联合检测小儿热性惊厥的价值分析 血清 BDNF、NSE、PCT、

CRP 各项及其 4 项联合检测小儿热性惊厥的灵敏度为 51.00%、72.90%、75.50%、87.70%、91.60%，特异度为 100.00%、100.00%、100.00%、90.90%、92.20%，

以 4 项联合检测灵敏度最高。ROC 曲线显示，4 项联合检测 AUC 值最高为 0.952 (95% CI: 0.926 ~ 0.979)。见表 4。

表 1 3 组血清 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	<i>n</i>	BDNF	NSE	PCT	CRP
重度热性惊厥组	78	622.31±187.73 ^{*#}	16.38±3.63 ^{*#}	8.68±1.58 ^{*#}	13.73±2.17 ^{*#}
轻度热性惊厥组	77	516.87±142.66 [*]	12.27±3.11 [*]	4.39±1.11 [*]	9.21±1.63 [*]
对照组	77	350.88±101.27	7.98±2.33	3.03±0.86	7.31±0.88
<i>F</i>		65.867	112.857	308.618	310.192
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^{*}*P*<0.05；与轻度组比较，[#]*P*<0.05。

表 2 影响小儿热性惊厥的单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

因素	热性惊厥组	对照组	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.002	0.963
男	78(50.32)	39(50.65)		
女	77(49.68)	38(49.35)		
年龄(岁)	4.15±1.12	4.19±1.21	0.035	0.972
热性惊厥家族史			0.486	0.486
有	80(51.61)	36(46.75)		
无	75(48.39)	41(53.25)		
BDNF(mg/L)	569.93±174.54	350.88±101.27	12.063	<0.001
NSE(mg/L)	14.34±3.95	7.98±2.33	15.367	<0.001
PCT(mg/L)	6.55±2.55	3.03±0.86	15.510	<0.001
CRP(mg/L)	11.48±2.97	7.31±0.88	16.145	<0.001

表 3 影响小儿热性惊厥的多因素分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.819	0.151	29.542	<0.001	2.269	1.689~3.049
惊厥史	1.233	0.334	13.650	<0.001	0.291	0.152~0.561
BDNF	0.004	0.002	4.204	0.040	0.991	0.991~1.000
NSE	0.287	0.105	7.394	0.007	0.611	0.611~0.923
PCT	0.653	0.262	6.202	0.013	0.312	0.312~0.870
CRP	0.532	0.232	5.245	0.022	0.372	0.372~0.926

表 4 血清 BDNF、NSE、PCT、CRP 及 4 项联合检测小儿热性惊厥的价值分析

预测因子	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% <i>CI</i>
BDNF	494.520 mg/L	51.00	100.00	0.802	0.744~0.860
NSE	11.280 mg/L	72.90	100.00	0.890	0.850~0.930
PCT	4.285 mg/L	75.50	100.00	0.891	0.851~0.931
CRP	8.090 mg/L	87.70	90.90	0.928	0.895~0.962
4 项联合检测	—	91.60	92.20	0.952	0.926~0.979

注：—表示无数据。

3 讨 论

在儿童疾病中热性惊厥是十分常见的病症^[6]。有研究发现,因为儿童患者大脑皮质功能及神经脊髓鞘没有发育完成和形成,容易产生兴奋,进而引起扩散,再引起大脑运动神经元异常放电,最后发生惊厥^[7-8]。热性惊厥也可能导致脑部的缺氧性损伤^[9]。目前尚未有准确指标来明确该病的病因,本研究通过对 BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标水平进行检测,有关于小儿热性惊厥的研究有了些许进展。

本研究显示,面对不同疾病程度的小儿热性惊厥患者,4 项指标联合检测有着更好的临床诊断分析价值,能更有效的体现其预测价值。BDNF 是存在于脑灰质的一种带有神经营养的蛋白质^[10-11]。在 BDNF 的研究方面,已经验证其不仅对维持神经元生理功能有影响,还对神经元的增殖和分化有影响,对外伤刺激具有调节作用,对神经元的再生具有促进作用,本研究显示,重度热性惊厥组的 BDNF 指标高于轻度热性惊厥组高于对照组,所以 BDNF 可能参与小儿热性惊厥的发生发展过程,且血清 BDNF 是小儿热性惊厥发生的独立危险因素(*P*<0.05)。神经元细胞中存在 NSE,同样神经内分泌细胞中也存在 NSE,当神经系统因为存在损伤或者缺氧或者缺血导致神经元死亡导致血-脑脊液屏障破裂致使大量 NSE 从细胞中流入血液,从而对热性惊厥患者脑部存在一定损伤^[12-13]。有研究显示,热性惊厥会导致患者的 NSE 水平出现上升现象,对于 NSE 指标判断热性惊厥是否会对神经功能产生不利影响具有参考作用^[14-15]。所以 NSE 可能参与小儿热性惊厥的发生发展过程,且血清 NSE 是小儿热性惊厥发生的独立危险因素(*P*<0.05)。PCT 是一种为检测细菌感染的指标,细菌感染程度越深,其指标含量越高,例如在应激状态下时(如发热),PCT 的水平会上升,所以认为 PCT 在小儿热性惊厥中也会有着不一样的呈现^[16-18]。有研究发现^[19],PCT 可能参与小儿热性惊厥的发生发展过程,且血清 PCT 是小儿热性惊厥发生的独立危险因素(*P*<0.05)。在健康血液中,CRP 水平很低,它是在有急性炎症出现

的时候才会大量出现的指标,比如细菌入侵、发生免疫反应以及炎症过程时^[20-21]。有研究发现,CRP 不仅只作为感染指标,同时也是对免疫反应和损伤过程的一种监测作用^[22]。热性惊厥虽然由感染诱发,但它会引起发热反应,这时 CRP 的指标水平就显得尤为重要,所以 CRP 可能参与小儿热性惊厥的发生、发展过程,且血清 CRP 是小儿热性惊厥发生的独立危险因素($P<0.05$)。与此同时,本次研究还利用 Logistic 回归分析探讨了小儿热性惊厥危险因素,结果发现小儿热性惊厥与年龄、热性惊厥家族史、BDNF、NSE、PCT 及 CRP 6 项指标有关,与性别无明显相关性。而经过 ROC 曲线分析,各项单独指标当中,4 项指标联合检验灵敏度最高,并且 4 项联合检测在 ROC 曲线中所得的 AUC 最大,证明 4 项联合检测能最好体现预测价值。

综上所述,BDNF、NSE、PCT 及 CRP 4 项指标能够对小儿热性惊厥提供预测价值,4 项联合检测更能有效预测小儿热性惊厥的感染及感染程度。针对临床提供科学且有效的依据。因样本数量过少,存在局限性,所以还需要进一步开展大样本、长期的观察研究检验。

参考文献

[1] 吴晓燕,黄会芝,王杨,等.血清NSE、HSP70与AEEG在小儿复杂性热性惊厥中的变化及其与继发癫痫的相关性[J].川北医学院学报,2022,37(5):601-605.

[2] KARTAL A T,MUTLU Z A. Relationship between serum iron level and febrile convulsion in children[J]. Invest Clin,2021,62(2):112-118.

[3] AKYIREM S,BOSSMAN I F. Is tepid sponging more effective than paracetamol at relieving fever in febrile children in hot tropical climates: a mini review[J]. Ghana Med J,2021,55(1):60-68.

[4] 江京霖,许淑娟,许汉斌,等. PCT、BDNF 和 HMGB1 在热性惊厥患儿中的表达及其与病情严重程度的相关性[J]. 临床误诊误治,2021,34(7):85-89.

[5] ADDLUR S,KHANDELWAL R,MANGAJJERA S B,et al. Correlation of serum magnesium levels in febrile convulsions in children: a cross sectional comparative study[J]. Int J Contemp Pediatrics,2021,8(4):683.

[6] 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(18):1379-1382.

[7] 李小容,况建华,侯小艳,等. 热性惊厥合并感染患儿血清hs-CRP、hs-cTnI、CK-MB与心肌损伤的关系[J]. 中国实验诊断学,2022,26(3):362-365.

[8] 张琳佳,周芸,蒋巧平. 小儿热性惊厥后认知功能下降影

响因素调查分析[J]. 中国妇幼保健,2023,38(6):1104-1107.

[9] 李爱月,张巧丽,赵燕芳,等. 616 例小儿热性惊厥首次发作的临床特点及危险因素分析[J]. 中国小儿急救医学,2020,27(4):298-301.

[10] 丁可军,侯红林,许键炜. 小儿热性惊厥与血清 25-羟基维生素 D 水平关联分析[J]. 蚌埠医学院学报,2022,47(8):1016-1020.

[11] 张继珍,郭纯权. 小儿惊厥性脑损伤血清、脑脊液中白细胞介素-6、神经元特异性烯醇化酶水平变化及其意义[J]. 创伤与急危重病医学,2018,6(4):245-246.

[12] SALVEMINI S,BRIGO F,MELETTI S,et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies[J]. Eur J Neurol,2022,29(2):626-647.

[13] ZAKI S A,RASHID A. Risk factors for recurrence of benign convulsions with mild gastroenteritis in children: A prospective cohort study[J]. J Paediatr Child Health,2023,59(2):404-406.

[14] TIAN Z,LIANG C,ZHANG Z,et al. Prognostic value of neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol,2020,18(5):362-366.

[15] 刘晓琴. 热性惊厥患儿血清电解质水平与心肌损伤的关系[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(4):481-484.

[16] 徐晶,王瑞琪,许莉莉. 上海市发热儿童病例热性惊厥发生状况及影响因素分析[J]. 华南预防医学,2021,47(10):1250-1253.

[17] 曹霞,张蓉蓉,薛晓宏. 颅内压联合 PCT 与 NSE 监测对重型颅脑损伤患者病情的预测价值研究[J]. 临床急诊杂志,2023,24(3):137-142.

[18] 南在元,冯德琳,刘皓珏,等. 以热性惊厥起病的急性坏死性脑病一例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学,2021,28(11):1021-1023.

[19] 郝改领,张中馥,徐丽娟,等. 热性惊厥患儿脑缺氧损伤与血清BDNF、HSP70水平变化的研究[J]. 河北医科大学学报,2021,42(8):926-929.

[20] 周锐,徐向平,邢梦楠,等. 缺铁性贫血与热性惊厥的相关性[J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(6):373-377.

[21] SHAKEHNIA F,AMIRI S,GHAMARANI A. The comparison of cool and hot executive functions profiles in children with ADHD symptoms and normal children[J]. Asian J Psychiatr,2021,55(8):102483.

[22] 赵凯,章阳. 血清淀粉样蛋白 A、CRP 和 PCT 水平预测高脂血症急性胰腺炎严重程度及预后的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(2):268-272.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-12)